INTRODUCTION GENERALE

Définitions de la Pharmacologie

.. Science des pptés (physiques, chimiques) des substances + effets (physio + biochimiques + toxicologiques) + mécanismes (absorption, distribution, biotransformation, élimination) des médicaments

.. Sciences des intérations entre les substances et les milieux biologiques >> animal pour la pharmacologie fondamentale
>> humain pour la pharmacologie clinique.

CHAPITRE O1 / INTRODUCTION A LA PHARMACOLOGIE

01 – Déf :

- Médicament : sub chimique affecte les processus de la vie , utilisé pour modifier ou explorer les sys physiologie / état pathologique.
- Pharmacologie : ⇔ science : traite : { source, pptés physiques et chimiques , effets biochimiques et physiologiques , des mécanismes d'action , absorption , distribution de biotransformation et d'excrétion + usages thérapeutiques } des médicaments : (++) +eurs disciplines :

<<< PHARMACIE >>> : → [ppté physiques + chimiques , formes d'administration , préparation, mise en condition) des médicaments.
[PAUSE] : pharmacognosie : traite des sources botaniques des principes actifs PA, { Voir l'exemple d'infusion d'écorce de saule qui contient de l'aspirine } .
<<< PHARMACOCINETIQUE >>> : ← traite ➔ absorption + distribution + biotransformation + excrétion ➔ des médicaments .. ⇔ paramètres determinant la [ ] de PA ds le voisinage du site où le médicament agit.
<<< PHARMACOLOGIE CLINIQUE >>> : s'intéresse aux effets des médicaments sur l'être humain.
[PAUSE] : Thérapeutique : utilisation des médicaments ds la prévention + traitement des maladies.
<<< TOXICOLOGIE >>> : effets nocifs des médicaments .

O2 – Origines des Médicaments :

<u>+ au passé :</u> ori végétale <u>+ mtn</u> : isolement du principe actif ← production synthétique !
PS : parfois la production est semi-synthétiques ← sera compléter par un micro-organisme.

O3 – MODE d'administration des Médicaments :

⇨ Par Voie **DIGESTIVE** !

Voie	Avantage	Inconvénients
<u>**Sublinguale**</u> : glossettes, dragées à croquer	Substances fragiles détruites ds le tractus digestif / fragile / résorption rapide.	Sub irritantes ou gout désagréable / nécessitant coopération du malade / résorption rapide.
<u>**Orale**</u> : S/F : (solides / liquide) (unitaire / à divisé) .. etc	Facile et économique / rapide	Irritation / vomissement ou coma / nécessitant coopération du malade / possibilités de formation des complexes non résorbable ac certains aliments
<u>**Rectale**</u> : suppositoires / lavements .	Enfants ou vomissements / évite le gout / évite le 1er passage hépatique	Rejet / Rejet psycho / résorption irrégulière ou incomplète.

⇨ Par Voie **PARENTERALE ! :**

- **Solutés Injectables** doivent êtres : [**S**térilisés , **L**impidité (si voie IV / IA), de **PH** voisin de la neutralité , **I**sotones ac le plasma , **A**pyrogène)
- **Formes Pharmaceutiques :** ampoules , flacons ac poudre , pellettes ← comprimés placés sous la peau à des effets prolongés.
  PS : d'autres formes retards : voie IM par solutions huileuses , voies S/cut par solutions microcristallines.
- **Avantages + Inconvénients :**

IV		**IM**	
(+) : résorption immédiate + complète .	**(-) :** irritation / hémolyse ou agglutination / injec lente / difficile.	**(+) :** résorption rapide/ injec des suspensions ou solu huileuses	**(-) :** atteinte (artère/ veine/ nerf) / dépôts ac enkystement / douloureuses
S/cut		**IR**	
(+) : faisable par le malade / résorption – rapide q IM	**(-) :** mm choses q IM	**(+) :** réservée à certains malades .	**(-) :** certains médicaments sont toxiques.

⇨ Autre **VOIES** ! :

Respiratoire	Gouttes / aérosols, pulvérisations et collutoires / anesthésiques généraux volatils
Œil	D'effet généralement local , collyres appliqués généralement sur l'angle interne de l'œil.
Oreille	Résorption négligeable / PS : il fo tiédir les gouttes ← risque des troubles labyrinthiques.
Génitale	Ovules , comprimés gynécologiques et solutions de lavage.

O4 – Dénomination Des Médicaments :

- <u>Nom chimique :</u> Pénicilline : Sodium 3,3 – diméthyl 7 – Oxo- 6 phényl-acétamido ….
- <u>DCI</u> (Nom générique) : nom admis chez les pays et enregistré par l'OMS , exp : pénicilline .
- <u>Nom Commercial</u> (Protégé) .

CHAPITRE O2 / ABSORPTION ETE DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

- Passage des médicaments à travers les mb.
- Absorption des médicaments.
- Distribution des médicaments. Voir fig 1 p 21.

[01] : Passage des médicaments à travers les membranes :

1.1 Mb cytopl : double couche de (P)lip, contenant des prot, dont la partie lip est perméable aux sub liposolubles + non ionisées.

PS : coefficient de partage lpide-eau d'une substance = déterminant pr considérer ac quelle facilité cette sub passera la mb.

[Pause] : ° Acide –(milieu basique) → s'ionise plus
° Base –(milieu acide) → s'ionise plus] utilisé en thérapeutique.

>> **Exp** : ¤ Intoxication par les barbituriques (acides) , **but** : élimination afin d'empêcher la rediffusion passive vers le sang , **Solution** : bicarbonate de sodium → alcalinisation des urines.

¤ Lait maternel (acide) ← alcalinisé par les sub basiques du plasma.

1.2 **Mécanismes de passage à travers les membranes :**

¶ **Transport Passif :**

▷▷ Filtration sous un gradient de pression (cap, filtration glomérulaire)	▷▷ Diffusion simple suivant le Gd de [ ] pour les sub liposolubles.	▷▷ Diffusion facilitée via un transporteur mbx sans dépense d'énergie , ac le g[ ].

¶ **Transport Actif :** ac dépense d'énergie contre le g[ ] , sélectif + saturable, { sécrétion des ions organiques par la cellule tubulaire } .

[02] : Absorption des médicaments :

L'absorption du médicament depuis son point d'administration jusqu'à la circulation générale va déterminer sa biodisponibilité , ctd la partie de la dose administrée qui sera disponible pour agir au n* du site actif.

2.1 Facteurs qui modifient l'absorption :

- Solubilité aqueuse (mode d'entrée de la sub ds le liq extra-C) + Solubilité ds les lip (mode de passage à travers la mb),

PS : sub peut être soluble ds l'eau + lip >> **Alcool**.

- Vitesse de dissolution ds le tube digestif
- Etendu de la surface absorbante, détérminée par la voie d'administration.
- [ ] de la sub au point d'administration.

2.2 Absorption à partir du tractus gastro-intestinal :

⇛ Paroi stomacale : pour les ptt molécules (alccol, eau) + molécules non ionisées au PH de l'estomac (aspirine)
|__>> absorption limitée ds le tmp → vidange, + la motricité gastrique détermine la vitesse de délivrance à l'intestin ← ralentit par : atropine, parasympatholytiques)

⇛ Paroi Intestinale : ↗↗ .
PS : ces molécules passeront obligatoirement par la veine porte (possibilité d'un effet du premier passage → métabolisation très rapide)

2.3 Absorption à partire des points d'administration : proportionnelle à la solubilité ds l'eau du liq extra-C, **MAIS** : sub non solubles seront absorbés lentement (*insuline-zinc* [injct retard], *benzathine – pénicilline*, huileuses , formée de cristaux), paroi endothéliale cap → moins d'obstacles au passage.

[03] : Distribution :

3.1 – La **circulation** : Flux sanguin, Foie, reins, cerveau et cœur les + irrigués.

3.2 – **Distribution aux divers organes :**

⧓ **Cas de Sys nrv central :**

Les sub doivent passer la barrière hémato-encéphalique (paroi des cap + prolongement des C gliales) vers le liq extra-C, ⇔ barrière lip typique → Pas de passage des sub ionisées + non liposolubles.

➢ **EXP** ! : ° *Atropine* ; peu ionisée ; passe ds le SNC.
° *Méthylatropine* ; ionisée ; pas de passage] Parasympatholytiques .

PS : ** on peut donner une molécule à des sites d'action périphérique.
** cette entrée difficile explique la longue période de latence de certaines thérapeutiques (Chlorpromazine, utilisé ds la schizophrénie) + persistance de son effet après l'arrêt du traitement.

⧓ **Phénomène de redistribution :**

- Thiopental (anesthésique générale) [administrée par voie IV rapide] → cerveau le + irrigué → retraverse la barrière hémato-encéphalique [très liposoluble] → redistribution au tissus périphérique moins irrigués → arrêt de l'effet thérapeutique ac accumulation périphérique.
- La courte durée d'action ne doit pas tjr être attribuée à son élimination rapide.

⧓ **Placenta** : traversée par de nombreuses substances :

3.3—**les sites réservoirs :**

* **la Liaison aux prot plasmatiques :**	• **Les réservoirs cellulaires :**	• **Autres réservoirs**
- Albumine : fixe +eurs molécules, partie liée var° [10°/o caféine, 90°/o pénicilline, 99°/o bishydroxycomarine] , + inactive pharmacologiquement, non filtrée mais peut être secrétée. - Sub liée aux prot peut se libérer sous l'effet d'une autre sub → ↗↗ [ ] → c toxique. - certains médicaments se lient aux prot tissulaire.	➢ Lipidiques : sub liposolubles, vu que le Flux sg de tissu adipeux est faible → élimination lente des sub. ➢ Hépatiques : 1000x [ ] que ds le plasma [quinocrine, antipaludéen]	**>> Foie :** lieu de métabolisme [barbituriques]. **>> Urine :** lieu d'excrétion [pénicilline]

3.4 – Volume apparent de distribution (VD) :

Déf : ¤ **volume virtuel** ds lequel le médicament serait distribué après équilibre s'il se trouvait partout ds ce volume à la même [ ] que celle mesurée ds le plasma.

¤ **Vm** ds lequel serait dissoute la qtt administrée ds sub active pour donner la [ ] obtenue ds le compartiment sanguin = Vm théorique.

VD = quantité administrée / [ ) plasmatique .

Vol = spirituel : ↗↗ : propanolol , bêta-bloquant : sub séquestrée ds le tissu, fortement absorbée/ métabolisée.

↘↘ : molécule peu absorbée, reste ds le sang.

CHAPITRE O3 : BIOTRANSFORMATION ET EXCRETION

- Biotransformation
- Schéma Général
- Réactions chimiques impliquées ds la biotransformation
- Facteurs affectant les réactions de biotransformation
- Excrétions des médicaments

① – **BioTransformation :** Médicaments ← transformation +/- complètes ,

Lieu : (+++) : Foie [microsomes hépatiques en (++) NADPH, H et O] → donnant des métabolites + ionisés , + hydrosolubles.

Schéma général : (voir p **29**)

03 voies : >> traversée + élimination intacte.

>> Transformation : A → B , A → B → V ➔ élimination B+C

>> Transformation : A → D ← éliminé .

Réaction Chimique impliquées ds la biotransformation des médicaments :

➢ Phase I	➢ Phase II
• **Oxydation** : (+++) par les cytochromes CP-450 des hépatocytes dont leur capacité d'oxydation est var° d'un à l'autre – Facteurs de cette variabilité [environnement (induction , (-) enz) , génétique] • Réduction : Exp : ➢ *Prontosil* (active) , *prontosil* réduit (inactive). ➢ *Sulfanilamide acétylate* (active) , *Acétylsulfamilamide* (inactive). • **Hydrolyse** : Lieu : Foie + lumière de tube digestif par estérases + amidases Ex : Cholinestérses qui hydrolysent les esters de la choline [*Acétylcholine*, *suxaméthonium*]. MAIS : on ne peut pas administrer des méd pep tel q : *insuline, ACTH, Peni G* à cause de la (++) des protéases , contrairement aux lipases qui permettent l'administration de certains ATB : *érythromycine*. • **Décarboxylation** : EXP : ° L-Dopa : administrée per os → Dopamine ; par les enz (++) ds la muqueuse gastro-duodénale. ° L-Dopa ← capable de franchir la barrière hémato-encéphalique donc, on doit administrer des inhibiteurs accompagnateurs (*sinmet, Moodopar).*	• **Conjugaison** : addition à un médicament/ ses métabolites d'une molecule (Ac glucuronique ou sulfurique) • **Acetylation** : ⇔ Réactions/ contrôle génétique dont la vitesse d'acétylation déterminée génétiquement (var° selon les individus)

➢ **Facteurs affectant les Réactions de Biotransformation (la vitesse) :**

◊ Facteurs intrinsèques		◊ Facteurs extrinsèques
Age	■ Fœtus + nv-né : sys microsomiaux hépatiques immatures ➔ sensibilité à ↗ nbr de médicaments [intoxication au chloramphénicol] ■ Sjt âgé : ↘ de la capacité exigeant la prudence + adaptation posologique	>> **Associations médicamenteuses :** ⊳ *Certains* méd → provoquent induction enzymatique ⇔ ↗ d'act enz hépatique [phénobarbital , phénylbutazone, Rifampicine, phenytoine ..] ↘ donc leur durée d'act d'autres sub. { **EXP** } : ¤ sjt prd phénobarbital d'une façon chronique doit ↗ la dose pour pouvoir s'endormir. ¤ Rifampicine pris pr une tuberculose ↗ la vitesse de métabolisation des œstrogènes → ↘ effet des contraceptifs. ⊳ *d'autres ↘ la vitesse de biotransformation.* { **EXP** } : ¤ Chloramphénicol et d'hypoglycémiants oraux ➔ hypoglycémie par ↘ de la vitesse de métabolisme des hypoglycémiants . ¤ SKF 525 A : inhibiteur enz utilisé ds les expériences sur l'animal.
F. génétiques	Exp d'acétylation de l'isoniazide ; 02 groupes selon la vitesse , lente et rapide ← caractère dominant autosomique.	
Etat physiologique	Atteinte hépatique modifie la vitesse, ce qui nécessite un ajustement posologique.	

PS : --- Interaction de type pharmacocinétique ➔ manifestation indésirable .

--- ↗ nbr de méd co-administrés → ↗ risque ; fo limiter.

② – **Excrétions des médicaments :**

Rénale (+++)		Pulmonaire	Biliaire + fécale
F. glomérulaire	**Sécrétion active**	Gaz (*éther, anesthésie générale*) + liq volatils (alcool, acétone)	**B** : nécessite une fct hépatique nLe + voie biliaire libre . **F** : ⇔ excrétion B + méd non réabsorbés adm par voie orale.
Pr sub non liées aux prot	**02 sys :** ➢ Sys des anions org [*pénicilline + indométacine*] ➢ Sys des cations org [*amiloride, tétraéthylammonium*. **Ps** : voir la partie colorée en vert P **32**		

③ – **Fin de l'effet d'une sub sans qu'il y ait élimination :**

a) Redistribution (voir avant) .

b) Tachyphylaxie : phénomène par lequel des doses répétées et rapprochées d'une sub vont provoquer des réponses de + en + faible jusqu'à l'absence de la repense après un certain nbr de répétitions.

{ **EXP** } : *éphédrine* → vasoconstricteur (+) libération de la *noradrénaline* ➔ administration répétée + rapprochée → terminaisons vides, action d'éphédrine + en + faible.

⇨ Ce phénomène ne doit pas être confondu ac la tolérance : d'où, l'obtention d'un effet donnée nécessitera une dose de + en + grd [*phénobarbital* et l'induction enz qu'il provoque]

c) Effet antagoniste :

Administration d'un antagoniste → élimination de la sub ; 02 ways :

- **Compétiteur** pour faire déplacer les sub de ses Rc [traitement de l'intoxication à la *morphine* par la *naloxone*]
- **Antagoniste physiologique** : **exp** : Choc anaphylactique ← dû (+++) à une décharge massive d'histamine → ↘ pression artérielle (pttr fatale) , contraction des muscles lisses bronchiques (dyspnée) , œdèmes (+++ de la glotte ac asphyxie) !

Traitement : adrénaline qui a l'effet inverse : ↗ PA + relaxation bronchique + ↘ œdème .

CHAPITRE O4 : Principes de Pharmacocinétique

- Concepts fondamentaux
- Modèle à un compartiment
- Demi de Vie d'un Médicament
- Cas de l'administration à doses répétées
- Modèles complexes
- Interaction pharmacocinétique

- **Introduction** :

- Traitement méd a pour bute : provider une [ ] suffisante de principe actif au voisinage du site où le méd doit agir, pendant un temps suffisant.
- Pour atteindre ce bute : on ajuste ces paramètres : quantité du méd + espacement des prises + voies d'administration.
  Exp : traitement d »une infection bactérienne : [ATB] au n* du site d'infection > [ ] min inhibitrice pour le germe pendant un tmp suffisant.
- Ces caractéristiques de destruction + élimination doivent être connus et sont déterminés avant la mise ds le marchée du méd.
- Pharmacocinétique : étudie la vitesse des processus biologique déterminant le devenir des médicaments ds l'org , mesurée par les var° ds le temps de [méd] ds les divers fluides de l'org [plasma +++].

1) CONCEPTS FONDAMENTAUX :

a) Modèle élémentaire : modèle à un Compartiment :

Supposant org ⬄ seul compartiment → distribution uniforme et rapide des substances.

→ Donc [sub]pl = [sub] ds tt les tissus et fluides { peu de médicament ont une distribution égale }.

→ On a proposé ce modèle psqu'il est le + approprié pour l'app des phénomènes pharmacocinétiques.

01 # : Supposant q l'absorption est beaucoup + rapide que l'élimination : [**exp** : administration IV] : on aura :

$C = C_0 e^{-K_e t}$ ac : **C** = qtt de méd encore(++) ds l'org / **C_0** = qtt administreé à t = 0 / **Ke** = cte d'élimination var° entre 0 et 1.

[**Pause**] :

➢ Ke var° de 0 à 1 ← cinétique de 1er ordre (+++) , prenant l'exemple de la filtration glomérulaire de l'inuline :

>>> la quantité dc filtrée pendant un temps sera : $\frac{dc}{dt} = 0{,}2\ C$ et on aura : $C = C_0 e^{-0{,}2t}$ (exponentielle)

>>> **Ps** : ds les processus du 1er ordre ; une proportion cte est éliminée alr que les processus d'ordre zéros, c'est une qtt cte qui est éliminée.

02 # : Demi-vie d'un médicament : ⬄ tmp nécessaire pour q la [ ]pl ↘ de moitié ;var° d'une sub à l'autre, ce tmp est indpd de la [ ]i en cas de processus de 1er ordre.

>> **Utilité** : détermination du tmp que prendra l'élimination totale

>>> **Exp** : administration d'un médicament : $t_0 = [100\%]$; $t_1 = [50\%]$; $t_2 = [25\%]$; $t_3 = [12{,}5\%]$; $t_4 = [6{,}25\%]$ ← négligeable.

- Donc l'élimination d'un médicament suivant une cinétique de 1er ordre sera complète après 04 demi-vies , Voir fig 1 p 38.

03 # : Cas de doses répétées :

- Généralement l'administration du méd est répétitive ; puisq il fo attendre 04 demi-vies pour l'élimination complète, administration précoce (avant les 04 demi-vies) → accumulation pl jusqu'à ce q la [ ]pl atteigne un plateau d'équilibre ← [qtt du méd éliminée par U du temps = qtt administrée pendant ce temps].
- **Ps** : ce plateau (++) des caractéristiques :
  - Moment d'apparition du plateau : ⬄ tmp entre 1ère adm et l'apparition de [ ]pl stable = 4 $t_{1/2}$
  - [ ]pl : atteinte au plateau d'équilibre ↗ proportionnelle à la dose administrée par U de tmp
  - Fluctuation de cette [ ]pl en équilibre : ← proportionnelles à l'intervalle de tmp entre chaque dose et inversement à la demi-vie du médicament. Voir fig 2 p 40.

  « [**EXP**] : doses répétées en cas de pénicilline (t(1/2) = 1h) » :

  ➢ $[\ ]_{pl\ moy}$ [$adm\ 250000\ unités\ toutes\ les\ 02\ h$ $<$ $[\ ]_{pl\ moy}$ [$adm\ 10^6\ unités\ tt\ les\ 02h$].

  ➢ $Fluctuation\ (\ adm\ 1h) < élevé : fluctuation\ (adm\ 2h)$.

PS : pas de fluctuation en cas de perfusion intraveineuse continue.

[**RQ**]s :

→ En clinique, intervalle d'adm choisi = demi-vie.

→ Pour une [ ]pl efficace atteinte rapidement : dose de charge/ attaque initiale ↗↗ survie de dose d'entretien plus petite (Ex : digitaliques ds le TRT des insuffisances cardiaques) .

b) Modèles plus complexe :

♦ Diminution à schéma dose-dpd :

voir fig 3 p 42 : l'administration d'une méd → ↗ [ ]pl graduellement en proportion ac la posologie jusqu'à certain point, à ce n* la [ ] ↗ brutalement (procédé d'élimination saturé, la qtt nouvelle ne pourra pas être éliminée) → apparition d'une toxicité . c'est le cas de la phénytoine (antiépileptique)

Ps : il fo tjrs rejeter entre 02 méd à action thérapeutique comparable présentant une cinétique dose-dpd.

♦ Cinétique de l'ordre Zéro :

Emimination par une qtt cte (non pas une proportion) ds le temps qlq soit la qtt présente ds l'organisme. [EXp] : alcool : à 10-20 ml/ heure.

♦ [**RQ**] s : la + part des méd (++) une cinétique qui peut être expliquée par des modèles à +eur compartiments uniquement ← c compliqué

2) INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES :

Un méd peut interférer ac : absorption, distribution ou élimination d'une autre substance : +eurs cas :

- **PH gastrique (** degré d'ionisation) :

Exp : anti-acide vont ↗ PH gastrique → aspirine + ionisé → retard de l'absorption (notion de la facilité ac laquelle un méd passera les divers mb, selon sa degré de l'ionisation)

- **Motricité gastrique** : { **EXP** } : atropine retarde la vidange (transit digestif) au duodénum → ↘ de la vitesse d'absorption systématique.
- Compétition entre 02 sub pour la liaison aux prot pl : → rst : ↗ [ ] de l'un des sub (↗ forme libre).
  { **EXP** } : oxyphenbutazone (anti-inflammatoire) déplace la coumarine (anticoagulant) du ces liaisons → hémorragies diffuses +/- grave.
- Compétition entre 02 sub pour la sécrétion tubulaire rénale : si elles empruntent le même sys de sécrétion ;
  { **EXP** } : Probénécide (goutte) retarde l'élimination de la pénicilline.
- Modification du PH urinaire (modification de l'élimination) .
  { **EXP** } : intoxication par les barbituriques (acides) – il faudra ajouter de bicarbonates de sodium.

CHAPITRE O5 : Pharmacodynamie

- Mécanisme moléculaire de l'action des médicaments
- Relation dose-rép
- Dose efficace 50
- Dose létale 50
- Marge et index thérapeutique
- Var° biologiques
- Antagonismes et Synergismes
- Utilité clinique des principes de pharmacodynamie
- Interactions Pharmacodynamiques

[le mécanisme moléculaire de l'action des médicaments] :

01. <u>Récepteur</u> : ⬄ macromolécules , existent ds les tissus ac laquelle le méd réagit pour produire : effet/ rép.

[Pause] : historique de la découverte des Rc :

- *Paul Ehrlich* remarqua la haute spécificité de réaction AG-AC.
- *Claude Bernard + Langley* : histoire de curare qui bloque FN des fib mus sql ➔ paralysie ; + nicotine qui (+) le muscle, même si le muscle soit innervé ou non , donc il agissent ailleurs ➔ au n* de Rc.

02. <u>Interaction entre un médicament (M) et un Rc (R).</u>

M + R ← (1) → MR – (2)→ effect pharmacologique.

(1) : liaison par affinité du méd au Rc. **(2)** : effet pharmacologique → efficacité.

03. <u>Les liaisons chimiques ds l'interaction M-R :</u>

Liaison + caractéristiques	Exemples	
1. Liaison de covalence : ⬄ mise en commun d'un doublet d'é >> L=° stable, voire irréversible, invtervention d'un catalyseur [ex : enzy]	H H •• C •• H H	Ex pharmacologique ** Alkylation : ethyl méthane sulfonate : CH_3—CH_2—O—SO_2-- CH_3. [site actif ionisé + radical ionisé inversement = CH_3—CH_2 + R^- ➔ CH_3—CH_2—R. V p 48.
2. Liaison de Coordination ⬄ L=° ou les 02 é du doublet proviennent d'un atome donneur (N,S,O) et complètent la st ext d'un atome receveur.	Na^+ + Cl^- ➔ NaCl	** Chélation, EDTA : Chélation : formation de complexe par l=° de coordination ➔ st cyclique : voir l'ex p 49.
3. Liaison ionique : ⬄ rslt de l'attraction électrostatique entre 02 ions de charge opposée >> L=° faible.		** groupe ionisé à PH= 7,4 : acides aminés.
4. Liaison hydrogène : ⬄ proton accepte une paire d'é venant de 02 donneurs (ex:O et N) ➔ formation d'un pont entre les 02 >> L=° faible.		** ex : pont d'hydrogène entre 02 bases complémentaires de l'ADN.
5. Les complexes : ion complexe : cation ou atome central coordinateur essaye d'acquérir un nbr d'é → st des gazes rares (les é sont apportés par NH3 / CN …)		[Zn ++ $(NH_3)_4$]
6. Forces de Van der Waals : L=° très faibles (ex : entre 02 atomes semblables). >> Force ⬄ distorsions induites par les nuages électroniques.		/

[**RQ**] : ces forces jouent un rôle ds l'interaction spécifique méd-Rc.

04. <u>Relation St-activité et discreption de la surface du Rc :</u>

a) Méthodes d'étude des RC : 02

- ⇨ Directe : isolement + identification ➔ basée sur des études biochimiques et physicochimiques [fluorescence, résonance électronique , tech spectrométrique ultracentrifugation analytique (taille, forme, densité)].
- ⇨ Indirecte : renseignement du Rc obtenus après app du médicament.

b) Exemple d'étude du Rc de l'A-ch ⬄ neurotransmetteur [fib nrv cholinergiques : PNM , M-lisses , Cs glandulaires, Cs des gg du sys nrv autonome].

- Formule de l'Acétylcholine : ammonium quartenaire ; chargé (+) + chaine à 2C + fct ester + groupe carboxyle (voir sch p 51).
- A-ch testée sur le cœur : voir fig 04 p 52 .
  - On mit un prg (<3) ds un bain d'eau de la mer ➔ bat spontanément et on enregistre (frq + amp) des contractions.
  - On ajoute progressivement de l'A-Ch ➔ résultat : ↘Amp des contractions (voir l'enregistrement d'un Kymographe p 52) .
  - Après rinçage de l'A-ch ac une solution physiologique → reprise des contractions initiales.
  - +tard : on apporte certaines modifications à la molécule d'A-ch (but tester l'importance de chaque radical). (voir tableau p 53).
    - ⇨ [(++) des esters ➔ puissance à 100 / groupe carboxyle ➔ rôle significatif / remplacement du grp méthyle de l'ammonium quartenaire par un grp éthyle ➔ ↘act de 50 °/o].
    - ⇨ A partir de ces modification : on peut tirer la configuration de la surface du Rc du cœur de moule.

A-Ch	Liaison	Rc
Groupe cationique	/	Groupe anionique
02 groupes méthyles de l'ammonium.	Force de Van Der Waals	Groupe anionique ds une cavité.
Surface plane ↗ effet attractif	Force de Van Der Waals	
O du carboxyle (↗ stabilité)	Liaison hydrogène.	

© réalisé par : Döc Ëllë

05. Les conséquences des interactions entre les médicament et les Rc :

Relation : dose de méd et rép biologique ➔ courbe sigmoïde [0 (dose ↘) → 100 (dose ↗)].

Exp 1 : histamine ajouté progressivement à un B-Ph où se trouve l'iléon de cobaye fig 7 p 54.

Exp 2 : A-Ch et Ar sur l'iléon de Cobaye : ** Aff [A-ch > Ar] et Efficacité [Ar > A-ch] fig 8 p 55.

- Aff = tendance du méd à former un complexe stable ac le Rc.
- Efficacité = reflète act bio de ce complexe M-R.

[**RQ**] :

- 02 méd (++) même mode d'act sur le Rc → leurs courbes log dose-Rép (LDR) sont // et contrairement.

[Dose efficace 50 (DE 50] : ⇔ dose/ [ ] de méd produisant la ½ de la rép maximale → 10^{-7} g/mi fig 4 p 56.

[Dose létale 50 (DL 50] : ⇔ dose/ [ ] de méd tue ½ des animaux ou cours d'une expérience → 10^{-4} g/mi fig 4 p 56.

- Ds l'exemple 04 p 56 : Méd A : (I + III) Méd B – II + IV).
  - Méd **A** : ↗ légère de la dose ➔ ↗↗↗ de l'act ou mortalité
  - Méd **B :** ↗ de la dose ➔ une petite ↗ de l'act ou mortalité.
- Donc A et B se diffèrent ; cependant leurs DE50 / DL50 sont égaux ← fo faire les considérations suivantees :

■ Méd A : pour 100°/o d'act → [ ] = 3 x 10^{-7} M et pour DL10 = 3 x 10^{-5} M ➔ on remarque un marge de sécurité ↗↗

■ Méd B : pour 100°/o d'act → [ ] = 10^{-5} M = DL20 = 10^{-5} M ➔ ctd ron risque de la mort de 20° /o des anm pr obtenir l'act max.

■ On retient A pour l'expérimentation humaine ➔ marge thérapeutique valable.

A) Les Var° biologiques et la marge thérapeutique :

⋈ Notion de variabilité de la Rép aux méd : même dose de méd ne produit pas le même effet chz un nbr d'individus.

⋈ Marge thérapeutique : ⇔ intervalle entre LDR (effet pharmacologique) et LDR (effet létal) . voir fig p 57.

⋈ Index thérapeutique : = $\frac{DL\ 50}{DE\ 50}$.

B) Antagonismes et Synergismes :

>>> Interaction entre 02 méd [antagonistes : effet opposé , synergiques : même effet qui s'ajoutent].

a) Antagonisme :

	Antagonisme Compétitif	**Antagonisme non compétitif**
Act intrinsèque des méd A et B / C et D		
Act intrinsèque associée des méd A+B / C+D	➔ Adjonction du méd A à des [ ] croissantes ➔↘ de l'aff du méd B pour le Rc : ➔ Interprétation : B se fixe à R , A se fixe à R : y aura : Déplacement de B par la loi d'action de masses ➔ compétition entre A et B dont AR n'a aucun effet pharmaco + occupent les Rc → ↘ de possibilités de l=° de B au Rc restants : est : déplacement de la courbe de l'agoniste vers la droite.	➔ Adjonction du méd D ↘ de l'act intrinsèque De C. ➔ Interprétation : C se fixe sur R → effet pharmacologique D se fixe sur R' → (-) de ct effet pharmacologique.
[RQ]	• Courbe LDR B deplace //ment vers la D [suite à ↗ [A] qui a une act = 0]. • Effet max ne change pas	• Courbe LDR de l'agoniste C n'est pas // mais diverge [suite ↗[D]]. • Pente ↘ → effet max ↘.

b) Synergisme :

	Act intrinsèque des méd E et F	**Act intrinsèque associée des méd E+F**
Potentialisation		>> Interprétation : s'agit de 02 Rc : ➔ E se fixe sur R ➔ effet pharmaco ➔ E se fixe sur r ➔ (+) de ct effet pharmaco • Pente ↗ → effet max ↗.
Effet additif	# occupation de 02 Rc différents par 02 sub différents produisant le même effet : • H + r -> Hr → effet pharmaco 1 • G + R -> GR → effet pharmaco 2 + ➔ effet pharmaco global.	

06. Utilité pratique des principes de pharmacodynamie : c pr eviter les effets inattendues (à signaler) :

¶ Méd ayant une aff ↗ pr le Rc d'un autre méd (les 02 méd adm au même temps).

¶ ex : atropine + D-Tubocuratine se lient réversiblement au Rc cholinergique de l'A-Ch.

© réalisé par : Döc Ëllë

¶ ex : à signaler : antagonisme des analgésiques narcotique (morphine par la nalorphine , compétition entre isoprenaline et propanolol pour Rc adrénergique bêta } .

¶ ex : adm chronique de guanéthidine → ↗ rép de l'adrénaline ➔ [modification de la sensibilité des Rc].

07. <u>Schéma d'une interaction pharmacodynamique :</u>

>>> *Synthèse (1) et Dégradation (2) de l'A-Ch :*

- Choline + A-CoA --------- Ch-A-transférase --------→ A-Ch (1) .
- A-Ch ----------- A-Ch estérase ---------------→ Choline + A. acétique.

>>> *Exp d'interaction au Rc :* D-Tubocurarine (antagoniste de l'A-Ch) ➔ paralysie musculaire.

a) <u>Effet A-Ch :</u> A-Ch + R ➔ A-Ch – R ➔ contraction Musculaire.
b) <u>Antagonisme de la D-tubocurarine :</u> D-Tubocurarine empêche la liaison A-Ch –R ➔ paralysie musculaire. Ps : cette paralysie est arrêté par la néostigmine ← (-) A-Ch-estérase ====➔ ↗ [A-Ch].
c) <u>Réversibilité de l'antagonisme :</u> Accumulation de l'A-Ch lève la paralysie par occupation des Rc .

CHAPITRE O7 : Effets Indésirables Médicamenteux

>>>>>> Terminologie : le terme le + approprié : **Effets Indésirables Médicamenteux.**

Généralités :

- Condition d'utilisation : méd de qualité, bonne dose, respect des précaution d'usage.
- **Déf d'un effet indésirable :** ⇔ réaction nocive et non volue, se produit au posologie nLm utilisé chz l'homme pour : prophylaxie, de TRT d'une Mie ou modification d'une fct physiologique. Aussi ⇔ tt réaction résultant de [mésusage, usage abusif, sevrage, pharmacodpd, erreur méd, inefficacité thérapeutique, produit défectueux, mauvaise qlt].
- **Classification des EIM** : selon :

Selon La fréquence :

- EIM **frq** si : Frq de survenue > 5 °/o
- EIM **occasionnel** : 0,1 < Frq de survenue < 5 °/o
- EIM **rare** : Frq de survenue < 0,1 °/o.
-

Selon la nature :

[∅ de spécifité d'org / Réaction aiguë,subaigüe ou chronique / Bénine ou grave / précoce ou tardive] .

[**Pause**] : exp d'un effet indésirable d'apparition tardive : Diéthylstibestrol (➔ = plus tard).

>> Synthèse ➔ menace avortement et complication de la grossesse ➔ inefficacité + danger ➔ découverte de +eurs cancer du vagin chez les jeunes filles dont les mères avaient été TRT par ce TRT ➔ Interdiction d'utilisation ➔ anomalies utérines + stérilité chez les jeunes femmes dont les mères avaient été TRT par ce TRT (chez garçons : risque cancer ↘ mais (++) d'anomalies testiculaires).

Selon le mécanisme :

>> Type **A** : Pharmacologique >> Type **B** : Immunoallergique/ non Immunoallergique >> Type **C** : prise Chronique.

	TYPE A	TYPE B	TYPE C
Fréquence	**+++ 1%**	**< 1%**	**RARE**
Dose dépendance	**OUI**	**NON**	**NON**
Chronologie d'apparition	**± SUGGESTIVE**	**Très SUGGESTIVE**	**NON SUGGESTIVE**
Mortalité	**+**	**+++**	**+**
Mécanisme	**PHARMACOLOGIQUE**	**IMMUNO ALLERGIQUE**	**TOXICITE CHRONIQUE**
Arrêt Commercialisation	**-**	**+**	**-**
Réversibilité	**+**	**+**	**-**
ré administration	**POSSIBLE**	**CONTRE INDIQUEE**	**CONTRE INDIQUEE**

{ EIM de type A } :

⇨ **Pharmacocinétique :** perturbation aboutissant **à un** effet toxique du méd en rpt ac :

- **Exagération de l'effet thérapeutique : [** ex : hypoglycémie S/ hypoglycémiants oraux / hémorragie S/ anti vit K].
- **Toxicité des métabolites :** (au n de certains org) [ex : ototoxicité des aminoacides/ Rétinopathie induite par la chloroquine]
  >>> Facteurs de risque : Enfant/sjt âgé , Ins rénale/hépatique , Interactions.

⇨ **Pharmacodynamique** :

- Réaction liée à l'effet principal [cytopnie et antimitotique / hémorragie sou anticoagulants / syndrome extrapyramidal des antiémétiques : act anti-dopaminergique]
- Réaction liée à l'éffet lat [sécheresse de la bouche s/ antidépresseurs trycycliques / antihistaminique, neuroleptique phénothiazinique : act anti-cholinergique].

⇨ **Pharmacoceutique** :

- Produit périmé, altéré (tétracyclines périmées → toxicité)
- Modification des paramètres de libération du produit (comprimé de KCL → toxicité oesophagienne)

[… Conduite à tenir en face à un EIM de type A …] :

⇛ ↘ dose, ajustement posologique ;
⇛ arrêt définitif du médicament (Toux sous IEC) ?

© réalisé par : Döc Ëllë

{ EIM de Type B} :

◊ Réaction Immunoallergiques :

- Nécessitent une sensibilisation de plusieurs jours ou lors d'une nième prise Immédiate, Retardée
- La Ré administration du médicament entraîne une récidive souvent plus grave.
- Prévision quasi impossible avant AMM (autorisation de mise sur le marché) ; (essais pré cliniques, essais cliniques)

Ex : (suite aux réactions immunoallergiques)

PEAU	Urticaire /Rash maculo papuleux/ Eczéma/ Vasculaire / Syndrome de Lyeli, Syndrome de Steven Johnson
HEMATOLOGIQUE	Thrombopénie/ Agranulocytose / Anémie hémolytique/ anémie
HEPATIQUE	Hépatite chole statique /Hépatite cytolytique
POUMON	Pneumonie (éosinophiles, alvéolaire, interstitielle)
SYSTEMIQUE	Anaphylaxie /Maladie sérique/ Lupus érythémateux disséminé
RENALE	Néphrite interstitielle/ Giomérulonéphrite

◊ Réaction non immunolallergiques :

- **Réaction pseudo anapylactique :** Réaction similaireà une réaction allergique due à la libération directe d'histamine secondaire à la dégranulation des basophiles, sans réaction Ag-Ac, donc en l'absence de sensibilisation préalable.[ex : aspirine ; anti-inflam non stéroïdiens, produits de contraste radiologique, narcotiques, curares]

- **Réactions idiosynergique** = disposition personnelle particulière, innée, à réagir à l'action des agents extn : physiques et chimiques.

{ En pharmacovigilance } :

- Réaction qualitativement anormale (génétiquement déterminée)
- Réaction non liée à une action pharmacologique
- Réaction ressemble à une d'hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique
- Réaction pour lesquelles le mécanisme n'est pas clair
- (voir livre mieux expliquer)

Ex :

- **Hypertension oculaire sous corticoïdes** (5% population : transmission autosomique récessive).
- **Hyperthermie maligne sous anesthésie générale** (1/15 000 : caractère familial)
- **Anémie aplastique sous chloramphénicol** (aplasie irréversible).
- **Hépatite à l'halothane.**
- **Hyperplasie gingivale à la phénytoine** (caractère familial)

[... Conduite à tenir face a un EIM de type B ...] :

<u>Au plan individuel</u>

- **Arrêt définitif** du médicament impliqué.
- Établissement d'**une liste d'éviction** des produits susceptibles de déclencher ce type de réaction.

<u>Au niveau Règlementaire</u>

- **Retrait** quand la fréquence de survenue devient préoccupante.

{ EIM de Type C } :

↗ Frq d'une maladie spontanée, survenant après prise chronique d'un médicament

>>>>>>>>>> cause : difficile à établir [mécanisme indéterminé, chronologie d'apparition retardée, réaction atypique …]

Ex : Cancer sous Clofibrates / Cancer du sein + calculs biliaires + Accident thromboembolique sous contraceptifs oraux.

■ Selon la Prévisibilité :

PREVISIBLES

- Réaction de mécanisme pharmacologique
- Interactions médicamenteuses

IMPREVISIBLES

- Réaction immunoallergique.
- Idiosyncrasie
- polymorphisme génétique avant investigations

CHAPITRE O8 : Aspects médico-légaux des médicaments

- Rédaction de l'ordonnance
- L'abus de médicaments
- La pharmacodépendance

1- Règle de Rédaction de l'Ordonnance :

Ordonnance ⇔ document permettant au malade de connaître cmt il fo mener sont TRT et au pharmacien ql méd il fo délivrer.

a) Rédaction de l'ordonnance :

[Nom + ad du méd + dénomination des méd (DCT préférable + forme galénique , dosage , posologie précise , mode d'adm) + date et signature du médecine + nom et âge du malade (facultatif) + conseils d'hygiène et de diététique] .

b) Différents types de médicaments prescrits :

⇨ Médicaments différenciés selon leur mode de fabrication :

- **Industriel** : méd vendus en pharmacie et préparés à l'avance selon une formule fixe.
- **Artisanal** : préparation magistrale, imaginée par le médecin et réalisée par le pharmacien ; moins utilisée : risque d'interférence physicochimique.

⇨ Médicaments différenciés selon les réglementations des principes actifs :

afin de contrôler la consommation de médicaments à risques toxiques, ceux-ci ont été inscrits à différents tableaux :
>>>> par ordre de restriction croissante :

-	Sub inscrites à aucun tableau.
-	Tableau C : sub dangereuses.
-	Tableau A : Sub toxiques.
-	Tableau B : sub stupéfiants.

- ♦ **Sub non inscrits aux tableaux :** malade peut les acquérir au moyen d'un médecin/ pharmacien.
- ♦ **Sub inscrites aux tableaux A, B et C :**

Y a pas un loi fixant : cependant il existe des paramètres à tenir en compte : toxicité aiguë expérimentale (DL50) + intensité et frq des effets secondaires indésirables + nature de l'affection à traiter, nécessité d'une surveillance biologique + aptitude du médicament à engendrer : abus de consommation ou pharmacodpdance).

⇨ Différents régimes de prescription et de délivrance des médicaments :

- ➢ Principales dispositions réglementaires ← [voir tableau + RQ p 87]
- ➢ Recommandations :

1) Rédaction lisible de tt l'ordonnance (éviter imprécision / confusion)
2) Indication d'âge ; nourrisson et enfant.

2- L'Abus de médicaments et la pharmacodépendance :

a >> abus de médicament : ⇔ utilisation abusive et sans indication médicale d'un certain nbr de médicaments .
>>>>>> certaines sub ont un effet : euphorisant ou ↗ performance physique , le médecin doit limiter la délivrance des produits à des accoutumances / pharmacodépendance aux répercussions socio-économiques désastreuses ds une nation.

b >> Pharmacodépendance :

⇛ dépendance physique et psychique résultant de l'utilisation abusive : morphine, barbituriques , cocaïne , marihuana, hallucinogènes , amphétamine.

Dépendance psychique (utilisation prolongée) se manifeste par :	Dépendance Physique
1. Désir de prendre continuellement la drogue pr retrouver un b1être. **2.** Très peu de tendance d' ↗ la dose. **3.** Pas de symptôme de sevrage.	**1.** Besoin permanant de retrouver l'effet de drogue. **2.** Tendance à ↗ la dose ; à chaque fois. **3.** Détérioration physique du drogué ac les répercussions sociologiques.
4. Double dpd [physique + psychique] : syndrome de sevrage si la drogue venait manquer.	



Bon Courage les jeunes !